



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 41 30 931 C 2

51 Int. Cl. 5:
A 61 B 5/00
A 61 B 5/0275
G 01 N 33/58
G 01 N 21/00

21 Aktenzeichen: P 41 30 931.6-35
22 Anmeldetag: 13. 9. 91
43 Offenlegungstag: 25. 3. 93
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 19. 5. 94

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

73 Patentinhaber:
Hoeft, Andreas, Dr.med., 37073 Göttingen, DE

74 Vertreter:
Thömen, U., Dipl.-Ing.; Körner, P., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 30175 Hannover

72 Erfinder:
gleich Patentinhaber

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 26 22 726 C3
US 48 19 646

54 Verfahren und Vorrichtung zum Ermitteln des zirkulierenden Blutvolumens

DE 41 30 931 C 2

2

DE 41 30 931 C 2

Die Erfindung geht aus von einem Verfahren zum Ermitteln des zirkulierenden Blutvolumens nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 und umfaßt eine Vorrichtung zum Ermitteln des zirkulierenden Blutvolumens nach Anspruch 6.

Eine normale Funktion des Herz-Kreislauf-Systems ist entscheidend von der Füllung der Blutgefäße mit einem adäquaten Blutvolumen abhängig. Ein Mangel an Blut kann ebenso wie eine Überfüllung zu einem lebensbedrohlichen Kreislaufversagen führen. Im Rahmen der Intensivmedizin sowie der perioperativen anaesthesiologischen Therapie besteht daher ein wesentliches Ziel darin, trotz zum Teil großer Blut- und/oder Flüssigkeitsverluste einen adäquaten Füllungszustand des Kreislaufsystems zu gewährleisten. Hierzu stützt sich die therapeutische Entscheidungsfindung vornehmlich auf indirekte Größen wie Blutdruck, Herzfrequenz und zentralen Venendruck, da zur Zeit direkte Messungen des Blutvolumens technisch aufwendig und unter klinischen kaum Bedingungen durchführbar sind.

Ein weiteres Anwendungsgebiet für die Messung des Blutvolumens ist der Leistungssport, bei dem die Kenntnis der Einflüsse von Trainingsmethoden, Kleidung und Ernährung auf das zirkulierende Blutvolumen zur Optimierung der Leistung und Ausdauer der Athleten ausgewertet wird. Dabei kommen nur solche Meßverfahren in Betracht, die nur eine kurze Meßzeit benötigen und das Meßergebnis nicht durch die Meßmethode selbst beeinflussen.

Die nuklearmedizinischen Verfahren, die zur Verfügung stehen, sind aufgrund der Strahlenbelastung für den Patienten bzw. den Leistungssportler und das Personal sowie aufgrund der aufwendigen Technik nicht im intensivmedizinischen und perioperativen Bereich sowie ebenfalls nicht beim Leistungssport einsetzbar.

Alternativ kann das Blutvolumen auch mit Hilfe von Indikatorverdünnungsmethoden und Farbstoffen als Indikator bestimmt werden. Hierbei wird meistens Indocyaningrün (ICG) verwendet, das nach Injektion in den Kreislauf vollständig an Albumin, also an Bluteiweiß gebunden wird und daher das Gefäßsystem nicht verläßt. Die Meßmethodik beruht auf dem Prinzip der Massenerhaltung, d. h., daß nach Injektion einer bekannten Menge des ICG und Verteilung im gesamten Blutvolumen aus der resultierenden Konzentration auf das Verteilungsvolumen für den Indikator, das dem Blutvolumen entspricht, geschlossen werden kann.

Die Konzentration ist jedoch nicht direkt meßbar, da der Farbstoff bereits durch die Leber ausgeschieden wird, bevor es zu einer homogenen Verteilung im Kreislauf gekommen ist. Die Halbwertszeit des ICG liegt bei einer normalen Leberfunktion zwischen 3 und 5 Minuten. Man muß daher, um auf die im Zeitpunkt $t = 0$ vorliegende virtuelle Konzentration schließen zu können, mehrere Blutproben über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten nach der Injektion entnehmen, um aus dem Abfall der Konzentration die Eliminationskinetik des Farbstoffes durch die Leber zu erfassen und mittels Rückextrapolation, meist exponentieller Art, auf die ideale Konzentration zum Zeitpunkt der Injektion zu schließen.

Auch dieses Verfahren ist klinisch nur bedingt einsetzbar, da sowohl ein großer Zeitaufwand für die Gewinnung und Verarbeitung der Blutproben notwendig ist, als auch eine nicht zu vernachlässigende Menge Blut dem Patienten entnommen werden muß.

Bei einer Weiterentwicklung des oben beschriebenen Verfahrens wurde daher versucht, den Farbstoffnachweis direkt im Gefäßsystem mit Hilfe von Fiberoptikkathetern durchzuführen. Nach einer Bolusinjektion von ICG mittels eines zentralen Venenkatheters in den rechten Vorhof und Registrierung des Konzentrationszeitverlaufes in der Aorta, also der Hauptschlagader erhält man einen typischen Verlauf einer Farbstoffverdünnungskurve. Nach einer ersten Passage des Farbstoffes vom Injektionsort durch den Lungenkreislauf ist ein Wiederanstieg der Konzentration zu beobachten, der aus der Rezirkulation des Indikators resultiert. Erst nach mehreren Kreislaufpassagen des Farbstoffes kann die Verteilungsphase als abgeschlossen betrachtet werden und erst danach könnte aus dem langsamen, kaum sichtbaren Abfall der Indikatorkonzentration die Eliminationskinetik des Farbstoffes durch die Leber ermittelt werden.

Das wesentliche Problem dieses Ansatzes besteht darin, daß einerseits eine genügend lange Zeit abgewartet werden muß, bevor die Verteilungsphase des Farbstoffes abgeschlossen ist, daß jedoch andererseits mit zunehmender Zeit die Farbstoffkonzentration immer geringer wird und daher häufig die Nachweisgrenze für die fiberoptische Farbstoffmessung unterschritten wird.

Aus der DE 26 22 726 ist eine Schaltungsanordnung zur Bestimmung von Farbstoffverdünnungskurven in vivo und in vitro bekannt, um das Herzminutenvolumen zu berechnen. Vor der in vivo Messung muß erst die Verteilungsphase des Farbstoffes im Blut abgewartet werden. Nachteilig ist in diesem Zusammenhang, daß sowohl die Messung einen langen Zeitraum in Anspruch nimmt als auch die Meßgenauigkeit gering ist, da während der Verteilungsphase bereits Farbstoff durch die Leber abgebaut wird und somit nur eine im Störabstand reduzierte Meßgröße zur Verfügung steht. In der Literaturstelle ist auch erwähnt, daß über die Farbstoffverdünnungskurven eine Bestimmung der gesamten zirkulierenden Blutmenge möglich sei. Dies setzt jedoch die Kenntnis des Gesamthämoglobingehaltes des Blutes voraus, wobei die Literaturstelle keine Angabe enthält, wie dieser Wert in vivo zu bestimmen ist.

Ferner ist aus der US 48 19 646 bekannt, pulsoximetrische Messungen mittels optischer Sensoren und eines mit den Sensoren verbundenen programmgesteuerter Rechners durchzuführen.

Bezüglich des Verfahrens liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Ermittlung des zirkulierenden Blutvolumens zu entwickeln, bei der der gesamte Informationsgehalt der optisch gemessenen Farbstoffverdünnungskurve für die Berechnung der Eliminationskinetik ausgenutzt wird.

Diese Aufgabe wird bei einem Verfahren nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 durch die im Kennzeichen angegebenen Merkmale gelöst.

Die Berechnung des zirkulierenden Blutvolumens aus der Kreislauftransportfunktion beruht auf der Auswertung einer kompartiellen Analyse der Farbstoffverdünnungskurve. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber dem eingangs erwähnten in-vitro-Verfahren besteht darin, daß das erfindungsgemäße Verfahren keine Blutentnahmen benötigt, die vor allem bei Mehrfachbestimmungen beim Patienten zu nicht unerheblichen Blutverlusten führen können. Ebenso ist der reduzierte Zeitbedarf hervorzuheben. Als Meßzeitdauer nach Farbstoffinjektion scheint nach den bisherigen Erfahrungen ein Zeitraum von 3—4 Minuten ausreichend zu sein.

Die in-vitro Bestimmung erfordert hingegen Blutpro-

benentnahmen über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten. Des weiteren müssen hierbei die Blutproben relativ aufwendig spektralphotometrisch gemessen und ausgewertet werden. Das Ergebnis der Messung dürfte in aller Regel bei dem in-vitro Verfahren nicht vor einer Stunde nach Messung zur Verfügung stehen.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem ebenfalls erwähnten fiberoptischen Farbstoffnachweis besteht darin, daß für die Berechnung der Parameter der Kreislauftransportfunktion der Informationsgehalt der gesamten Farbstoffverdünnungskurve ausgenutzt wird. Die Farbstoffelimination, die auch während der Verteilungsphase stattfindet, wird somit bei dieser Lösung mit erfaßt.

Bei den bisherigen Ansätzen zur Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens mittels fiberoptischem Farbstoffnachweis wird versucht, nach Abklingen der Verteilungsphase des Farbstoffes eine monoexponentielle Extrapolation des Farbstoffsignals durchzuführen. Hierbei ist ein wesentlicher Nachteil, daß die Farbstoffkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt sehr niedrig sind und zum Teil unterhalb der Nachweisgrenze liegen können. Die Extrapolation im späten Bereich der Farbstoffverdünnungskurve ist daher mit großen Unsicherheiten behaftet. Eine Validierung dieses Verfahrens liegt bislang auch noch nicht vor.

Für die Berechnung des Blutvolumens aus der Kreislauftransportfunktion bieten sich zwei Alternativen. Einmal kann die Kreislaufimpulsantwort bestimmt werden, die einer idealen Indikatorinjektion in extrem kurzer Zeit zu einem Zeitpunkt $t = 0$ entsprechen würde. Aus der Kreislaufimpulsantwort wird durch Rückextrapolation oder direkter Berechnung aus den Parametern der Kreislauftransportfunktion die virtuelle Farbstoffkonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$ bestimmt. Das zirkulierende Blutvolumen berechnet sich dann aus der vorgegebenen Menge des injizierten Indikatorfarbstoffes und der virtuellen Farbstoffkonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$.

Zum anderen kann die mittlere Transitzeit m_{tt} bestimmt werden, die der Indikatorfarbstoff benötigt, um den Kreislauf oder einen Teilkreislauf zu passieren. Das Blutvolumen berechnet sich aus dem Volumenstrom und der mittleren Transitzeit.

In der praktischen Durchführung des Verfahrens wird die erste Alternative bevorzugt. Auch hier besteht ein wesentlicher Vorteil gegenüber den eingangs genannten Verfahren. Die Problematik bei der konventionellen monoexponentiellen Rückextrapolationstechnik liegt nämlich in der Definition des Injektionszeitpunktes, d. h. in der Wahl einer korrekten Zeitachse, von der entscheidend die Berechnung bei der Rückextrapolation abhängt.

Die Farbstoffinjektion kann jedoch nur in endlicher Zeit erfolgen, so daß hilfsweise der mittlere Injektionszeitpunkt als Bezugszeitpunkt definiert werden muß. Es ist jedoch zu bedenken, daß zu diesem Zeitpunkt der Indikator noch nicht das arterielle Gefäßsystem erreicht hat, und von daher die Elimination des Indikators noch nicht begonnen hat. Idealerweise wäre der Zeitpunkt mit demjenigen Zeitpunkt gleichzusetzen, der dem Beginn der Elimination entspricht.

Diese Problematik besteht bei der Berechnung des zirkulierenden Blutvolumens auf der Basis einer Kreislaufimpulsantwort nicht, da diese unabhängig von der Form und dem Zeitpunkt der ersten Passage ist. Es besteht daher auch Unabhängigkeit gegenüber dem Injektionszeitpunkt, da definitionsgemäß bei der Kreislauf-

impulsantwort die Indikatoreinbringung in Form eines Dirac-Impulses zum Zeitpunkt $t = 0$ erfolgt.

Bei einer praktischen Anwendung des Verfahrens wird die Berechnung der Kreislauftransportfunktion $g(t)$ aus der gemessenen Farbstoffkonzentration mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Anpassungsverfahrens durchgeführt. Unter Vorgabe einer Modellfunktion

$$g(t) = a_m g_m(t) + a_{m+1} g_{m+1}(t) + \dots + a_n g_n(t) \text{ mit}$$

$$\sum_{m=1}^n a_m = 1,$$

bei der die einzelnen Kompartimente $a_m g_m$ durch linkschiefe Verteilungsfunktionen beschrieben sind, wird wiederholt eine rekursive Faltung gemäß den Gleichungen

$$c(t) = c_{bolus}(t) + c_{rez}(t) \text{ und}$$

$$c_{rez}(t) = k \cdot \int_0^t g(t-u) \cdot c(u) du$$

durchgeführt und die Parameter k , a_m sowie die Parameter der Verteilungsfunktionen werden nach dem Verfahren der kleinsten quadratischen Abweichung optimiert. Dabei wird wenigstens ein Kompartiment $a_1 g_1(t)$ angesetzt. Weiterhin bilden $c(t)$ den Konzentrationszeitverlauf des Indikatorfarbstoffes, $c_{bolus}(t)$ den den Meßort direkt passierenden ersten Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufs, $c_{rez}(t)$ einen rezirkulierenden Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufs und k die Eliminationsfraktion des durch die Leber eliminierten Farbstoffes.

Diesem Berechnungsverfahren liegt ein vereinfachtes Kreislaufmodell zugrunde, das jedoch die tatsächlichen Verhältnisse ausreichend genau nachbildet. Das Verfahren beruht auf den Prinzipien der stochastischen Systemanalyse, wobei aus der Rezirkulationskinetik des Farbstoffes eine Kreislauftransportfunktion für den Farbstoff berechnet wird.

Vorzugsweise werden bei der Berechnung der Kreislauftransportfunktion zwei Kompartimente $a_1 g_1(t)$ und $a_2 g_2(t)$ angesetzt.

Diese Auswahl beruht auf Voruntersuchungen, die bei Farbstoffverdünnungskurven an Patienten gemessen worden sind. Es handelt sich hierbei um ein schnelles und ein langsames Kompartiment.

Gemäß einer ersten Alternative kann die optische Messung der im Blutkreislauf resultierenden Farbstoffkonzentration durch fiberoptische Messung in einem zentralen Gefäß vorgenommen werden.

Diese Meßmethode zeichnet sich durch hohe Meßempfindlichkeit bei verhältnismäßig geringem Aufwand aus.

Eine andere Alternative sieht vor, daß die optische Messung der im Blutkreislauf resultierenden Farbstoffkonzentration nicht-invasiv mittels Licht-Transmissions- oder Reflexionsmessung eingestrahlt Lichtes an geeigneten Körperorten, insbesondere am Finger, Ohrläppchen, Nasenrücken, Wangenschleimhaut oder Stirn durchgeführt wird.

Der meßtechnische Aufwand ist hier höher, dafür ist die Meßmethode aber schonend für den Patienten und besonders geeignet für Messungen, die die Körperfunktionen nicht beeinträchtigen dürfen, was gerade im Lei-

stungssport von Bedeutung ist.

Bezüglich der Vorrichtung liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zum Ermitteln des zirkulierenden Blutvolumens zu entwickeln, bei der der gesamte Informationsgehalt der optisch gemessenen Farbstoffverdünnungskurve für die Berechnung der Eliminationskinetik ausgenutzt wird.

Diese Aufgabe wird bei einer Vorrichtung nach dem Oberbegriff des Anspruchs 6 durch die im Kennzeichen angegebenen Merkmale gelöst.

Hinsichtlich der Wirkungsweise und der Vorteile der Ausgestaltungen der Vorrichtung gelten die Erläuterungen für das Verfahren entsprechend.

Weiterbildung und vorteilhafte Ausgestaltungen von Verfahren und Vorrichtung ergeben sich aus den Ansprüchen, der weiteren Beschreibung und der Zeichnung, anhand der die Erfindung näher beschrieben wird.

In der Zeichnung zeigen:

Fig. 1 eine graphische Darstellung eines Konzentrationszeitverlaufs eines Indikatorfarbstoffes,

Fig. 2 ein Blockschaltbild einer Vorrichtung zur Messung des zirkulierenden Blutvolumens nach der Erfindung,

Fig. 3 ein schematisches Modell zur Darstellung der Rezirkulation eines Indikators im Kreislauf,

Fig. 4 eine Darstellung der Kreislauftransportfunktion und

Fig. 5 eine Darstellung einer typischen Kreislaufimpulsantwort.

In Fig. 1 ist der Konzentrationszeitverlauf eines Indikatorfarbstoffes nach einer Injektion in den Blutkreislauf dargestellt. Es handelt sich um eine Indikatorverdünnungskurve bei Bolusinjektion von 0,2 mg/kg Indocyaningrün in den rechten Vorhof des Herzens und aortaler Messung.

Nach einer ersten Passage des Farbstoffes vom Injektionsort durch den Lungenkreislauf ist ein Wiederanstieg der Konzentration zu beobachten, der aus der Rezirkulation des Indikators resultiert. Erst nach mehreren Kreislaufpassagen des Farbstoffes kann die Verteilungsphase als abgeschlossen betrachtet werden. Nach den bisher bekannten Verfahren könnte erst danach aus dem langsamen, kaum sichtbaren Abfall der Indikatorkonzentration die Eliminationskinetik des Farbstoffes durch die Leber ermittelt werden.

Demgegenüber wird bei der Erfindung der gesamte Informationsgehalt der Farbstoffverdünnungskurve ausgewertet. Hierzu dient die in Fig. 2 dargestellte Vorrichtung. Sie umfaßt einen fiberoptischen Meßsensor und einen damit verbundenen Rechner. Der fiberoptische Meßsensor wird in einem zentralen Blutgefäß angeordnet und nimmt unmittelbar nach Injizieren einer vorgegebenen Menge Indikatorfarbstoffes in den Blutkreislauf die Farbstoffkonzentrationskurve auf. In dem angeschlossenen Rechner wird aus dieser Kurve, die der in Fig. 1 gezeigten Darstellung entspricht, das zirkulierende Blutvolumen bestimmt, und zwar auf der Basis eines in Fig. 3 dargestellten Modells der Rezirkulation eines Indikators im Kreislauf.

Das Modell zeigt den Transportweg des injizierten Indikatorfarbstoffes ICG als Bolusinjektion der zuerst durch die Lunge führt. Hinter der Lunge teilt sich der Transportweg in ein erstes, schnelles Kompartiment, ein zweites langsames Kompartiment und in eine Elimination des Farbstoffes durch die Leber. Das erste und zweite Kompartiment führen anschließend wieder zur Lunge zurück. Die Konzentration des Indikatorfarbstoffes am Ausgang der Lunge folgt der Funktion:

$$c(t) = c_{\text{bolus}}(t) + c_{\text{rez}}(t) \text{ mit}$$

$$c_{\text{rez}}(t) = k \cdot \int_0^t g(t-u) \cdot c(u) du.$$

Hierbei bilden $c(t)$ den Konzentrationszeitverlauf des Indikatorfarbstoffes, $c_{\text{bolus}}(t)$ der den Meßort direkt passierende erste Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufs, $c_{\text{rez}}(t)$ einen rezirkulierenden Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufs und k die Eliminationsfraktion des durch die Leber eliminierten Farbstoffes. $g(t)$ ist eine Transportfunktion, die das Transportverhalten des Kreislaufs charakterisiert.

Der Transportprozeß wird durch ein Faltungsintegral beschrieben. Rezirkulation in dieser Darstellungsweise bedeutet, daß das Ergebnis der Faltung $c_{\text{rez}}(t)$ gleichzeitig auch die Eingangsfunktion $c(t)$ beeinflusst. Die Rezirkulation des Indikators führt somit zu einem Zusammenhang, der im Prinzip folgendermaßen beschrieben ist:

$$c(t) = f[g(t), c(t)]$$

Für $g(t)$ werden die Kompartimente des Kreislaufmodells angesetzt. Da Voruntersuchungen ergaben, daß bei Farbstoffverdünnungskurven, die an Patienten gemessen worden sind, in der Regel für $g(t)$ zwei Kompartimente anzusetzen sind, ergibt sich für die allgemeine Modellfunktion

$$g(t) = a_m g_m(t) + a_{m+1} g_{m+1}(t) + \dots + a_n g_n(t) \text{ mit}$$

$$\sum_{m=1}^n a_m = 1,$$

bei der die einzelnen Kompartimente $a_m g_m$ durch linkschiefe Verteilungsfunktionen beschrieben sind, der spezielle Ausdruck:

$$g(t) = a_1 g_1(t) + a_2 g_2(t).$$

Die Berechnung der Kreislauftransportfunktionen aus gemessenen Farbstoffkurven wird durch den Rechner mit Hilfe eines iterativen, nicht-linearen Anpassungsverfahrens durchgeführt werden, bei dem unter Vorgabe der Modellfunktion

$$g(t) = a_1 g_1(t) + a_2 g_2(t)$$

wiederholt eine rekursive Faltung gemäß den Gleichungen

$$c(t) = c_{\text{bolus}}(t) + c_{\text{rez}}(t) \text{ und}$$

$$c_{\text{rez}}(t) = k \cdot \int_0^t g(t-u) \cdot c(u) du$$

durchgeführt wird, wobei k , a_1 , a_2 und die Parameter der Verteilungsfunktionen nach dem Verfahren der kleinsten quadratischen Abweichung optimiert werden.

Nach Durchführung dieser Rechenschritte ergibt sich eine Transportfunktion, wie sie als Beispiel für die in Fig. 1 enthaltenen Daten für zwei Kompartimente errechnet wurde und in Fig. 4 dargestellt ist.

Für die ermittelte Kreislauftransportfunktion läßt

sich nun die Kreislaufimpulsantwort berechnen, die einer idealen Indikatorinjektion in unendlich kurzer Zeit zum Zeitpunkt $t = 0$ entsprechen würde. Diese Kreislaufimpulsantwort ist in Fig. 5 dargestellt. Sie weist bei halblogarithmischer Auftragung nach einer initialen Verteilungsphase im weiteren Verlauf eine monoexponentielle Charakteristik auf, die eindeutig durch die Parameter der Kreislauftransportfunktion determiniert wird.

Es ist daher in Analogie zum konventionellen Verfahren möglich, die virtuelle Konzentration c_0 zum Zeitpunkt $t = 0$ durch monoexponentielle Rückextrapolation bzw. durch direkte Berechnung aus den Parametern der Kreislauftransportfunktion zu ermitteln.

Nunmehr ergibt sich das zirkulierende Blutvolumen V_{d-Blut} aus der vorgegebenen Menge des injizierten Indikatorfarbstoffes m_0 und der virtuellen Farbstoffkonzentration c_0 zum Zeitpunkt $t = 0$ gemäß der Beziehung

$$V_{d-Blut} = m_0/c_0.$$

Diese Berechnung erfolgt mit demselben Rechner, mit dem auch die Datenerfassung für die Farbstoffkonzentrationszeitkurven vorgenommen wird. Bei einem handelsüblichen MS-DOS Rechner dauert die Auswertung der Farbstoffkurven nur wenige Sekunden, sodaß das Ergebnis unmittelbar nach der Messung zur Verfügung steht.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Ermitteln des zirkulierenden Blutvolumens durch Injizieren einer vorgegebenen Menge Indikatorfarbstoff in den Blutkreislauf, optische Messung der im Blutkreislauf resultierenden Farbstoffkonzentration und Berechnung des Blutvolumens entweder aus der vorgegebenen Menge des injizierten Indikatorfarbstoffes und des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufes oder aus dem Blutvolumenstrom und der aus dem Farbstoffkonzentrationszeitverlauf bestimmten mittleren Transitzeit des Indikatorfarbstoffes, dadurch gekennzeichnet, daß die Farbstoffkonzentration bereits unmittelbar nach Injizieren der vorgegebenen Menge Indikatorfarbstoff in den Blutkreislauf gemessen wird und aus der Messung der Farbstoffkonzentration eine Kreislauftransportfunktion $(g(t))$ berechnet wird, und daß über die Kreislauftransportfunktion $(g(t))$ entweder die Kreislaufimpulsantwort $(d(t))$ bestimmt wird, die einer idealen Indikatorinjektion in extrem kurzer Zeit zu einem Zeitpunkt $(t = 0)$ entsprechen würde, und aus der Kreislaufimpulsantwort $(d(t))$ durch Rückextrapolation oder direkter Berechnung aus den Parametern der Kreislauftransportfunktion $(g(t))$ die virtuelle Farbstoffkonzentration (c_0) zum Zeitpunkt $(t = 0)$ bestimmt wird und das Blutvolumen (V_{d-Blut}) aus der vorgegebenen Menge des injizierten Indikatorfarbstoffes (m_0) und der virtuellen Farbstoffkonzentration (c_0) zum Zeitpunkt $(t = 0)$ gemäß der Beziehung

$$V_{d-Blut} = m_0/c_0$$

berechnet wird oder daß die mittlere Transitzeit (m_{tt}) bestimmt wird, die der Indikatorfarbstoff benötigt, um den Kreislauf oder einen Teilkreislauf zu passieren und das Blutvolumen (V_{d-Blut}) aus dem

Volumenstrom (V_{Blut}) und der mittleren Transitzeit (m_{tt}) gemäß der Beziehung

$$V_{d-Blut} = V_{Blut} \cdot m_{tt}$$

bestimmt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Berechnung der Kreislauftransportfunktion $(g(t))$ aus der gemessenen Farbstoffkonzentration mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Anpassungsverfahrens durchgeführt wird, bei dem unter Vorgabe einer Modellfunktion

$$g(t) = a_m g_m(t) + a_{m+1} g_{m+1}(t) + \dots + a_n g_n(t) \text{ mit}$$

$$\sum_{m=1}^n a_m = 1,$$

bei der die einzelnen Kompartimente $a_m g_m$ durch linksschiefe Verteilungsfunktionen beschrieben sind, wiederholt eine rekursive Faltung gemäß den Gleichungen

$$c(t) = c_{bolus}(t) + c_{rez}(t) \text{ und}$$

$$c_{rez}(t) = k \cdot \int_0^t g(t-u) \cdot c(u) du$$

durchgeführt wird und die Parameter k , a_m sowie die Parameter der Verteilungsfunktionen nach dem Verfahren der kleinsten quadratischen Abweichung optimiert werden, wobei wenigstens ein Kompartiment $a_1 g_1(t)$ angesetzt wird, und $c(t)$ den Konzentrationszeitverlauf des Indikatorfarbstoffes, $c_{bolus}(t)$ der den Meßort direkt passierende erste Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufes, $c_{rez}(t)$ einen rezirkulierenden Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufes und k die Eliminationsfraktion des durch die Leber eliminierten Farbstoffes bilden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zwei Kompartimente $(a_1 g_1(t))$ und $(a_2 g_2(t))$ angesetzt werden.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die optische Messung der im Blutkreislauf resultierenden Farbstoffkonzentration durch fiberoptische Messung in einem zentralen Gefäß vorgenommen wird.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die optische Messung der im Blutkreislauf resultierenden Farbstoffkonzentration nicht-invasiv mittels Licht-Transmissions- oder Reflexionsmessung eingestrahlt Lichtes an geeigneten Körperorten, insbesondere am Finger, Ohr läppchen, Nasenrücken, Wangenschleimhaut oder Stirn gemessen wird.

6. Vorrichtung zum Ermitteln des zirkulierenden Blutvolumens mit einem optischen Meßsensor (10) und einem damit verbundenen Rechner (12), dadurch gekennzeichnet, daß der Meßsensor (10) zum Erfassen des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufes eines Indikatorfarbstoffes im Blutkreislauf ausgebildet ist und nach Injizieren einer vorgegebenen Menge Indikatorfarbstoffes in den Blutkreislauf die im Blutkreislauf resultierende Farbstoffkonzentra-

tion mittels des Meßsensors (10) gemessen wird und mittels des Rechners (12) das Blutvolumen entweder aus der vorgegebenen Menge des injizierten Indikatorfarbstoffes und des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufes oder aus dem Blutvolumenstrom und der aus dem Farbstoffkonzentrationszeitverlauf bestimmten mittleren Transitzeit des Indikatorfarbstoffes bestimmbar ist, wobei der Rechner (12) Meßwerte der Farbstoffkonzentration bereits unmittelbar nach Injizieren der vorgegebenen Menge Indikatorfarbstoff in den Blutkreislauf fortlaufend ermittelt, daß der Rechner (12) aus der Messung der Farbstoffkonzentration eine Kreislauftransportfunktion ($g(t)$) berechnet und über die Kreislauftransportfunktion ($g(t)$) entweder die Kreislaufimpulsantwort ($d(t)$) bestimmt, die einer idealen Indikatorinjektion in extrem kurzer Zeit zu einem Zeitpunkt ($t=0$) entsprechen würde, und aus der Kreislaufimpulsantwort ($d(t)$) durch Rückextrapolation oder direkter Berechnung aus den Parametern der Kreislauftransportfunktion ($g(t)$) die virtuelle Farbstoffkonzentration (c_0) zum Zeitpunkt ($t=0$) bestimmt und das Blutvolumen (V_{d-Blut}) aus der vorgegebenen Menge des injizierten Indikatorfarbstoffes (m_0) und der virtuellen Farbstoffkonzentration (c_0) zum Zeitpunkt ($t=0$) gemäß der Beziehung

$$V_{d-Blut} = m_0 / c_0$$

programmgesteuert berechnet oder daß der Rechner (12) die mittlere Transitzeit (m_{tt}) bestimmt, die der Indikatorfarbstoff benötigt, um den Kreislauf oder einen Teilkreislauf zu passieren und das Blutvolumen (V_{d-Blut}) aus dem Volumenstrom (V_{Blut}) und der mittleren Transitzeit (m_{tt}) gemäß der Beziehung

$$V_{d-Blut} = V_{Blut} \cdot m_{tt}$$

programmgesteuert bestimmt.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Rechner (12) ferner so gesteuert ist, daß die Berechnung der Kreislauftransportfunktion ($g(t)$) aus der gemessenen Farbstoffkonzentration mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Anpassungsverfahrens durchgeführt wird, bei dem unter Vorgabe einer Modellfunktion

$$g(t) = a_m g_m(t) + a_{m+1} g_{m+1}(t) + \dots + a_n g_n(t) \text{ mit}$$

$$\sum_{m=1}^n a_m = 1,$$

bei der die einzelnen Kompartimente $a_m g_m$ durch linksschiefe Verteilungsfunktionen beschrieben sind, wiederholt eine rekursive Faltung gemäß den Gleichungen

$$c(t) = c_{bolus}(t) + c_{rez}(t) \text{ und}$$

$$c_{rez}(t) = k \cdot \int_0^t g(t-u) \cdot c(u) du$$

durchgeführt wird und die Parameter k , a_m sowie die Parameter der Verteilungsfunktionen nach dem

Verfahren der kleinsten quadratischen Abweichung optimiert werden, wobei wenigstens ein Kompartiment $a_1 g_1(t)$ angesetzt wird und $c(t)$ den Konzentrationszeitverlauf des Indikatorfarbstoffes, $c_{bolus}(t)$ der den Meßort direkt passierende erste Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufes, $c_{rez}(t)$ einen rezirkulierenden Anteil des Farbstoffkonzentrationszeitverlaufes und k die Eliminationsfraktion des durch die Leber eliminierten Farbstoffes bilden.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Rechner (12) so gesteuert ist, daß zwei Kompartimente ($a_1 g_1(t)$) und ($a_2 g_2(t)$) angesetzt werden.

9. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der optische Meßsensor (10) ein fiberoptischer Katheter ist, der zur Messung in einem zentralen Gefäß angeordnet wird.

10. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der optische Meßsensor (10) einen Lichtsender und Lichtempfänger zur nichtinvasiven Licht-Transmissions- oder Reflexionsmessung eingestrahlt Lichtes an geeigneten Körperorten, insbesondere am Finger, Ohrfläppchen, Nasenrücken, Wangenschleimhaut oder Stirn umfaßt.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

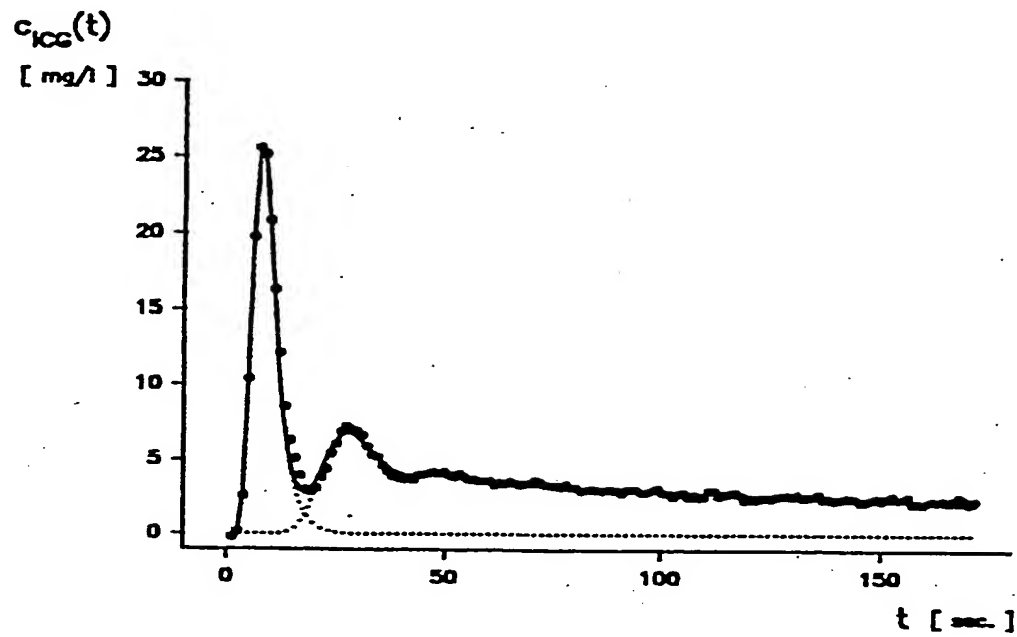


Fig. 1

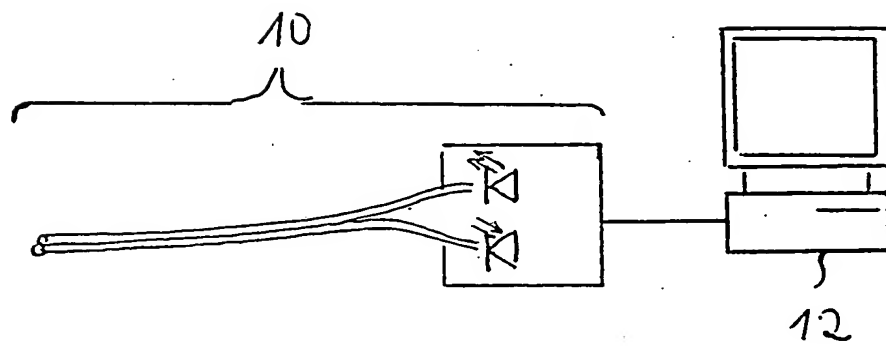


Fig. 2

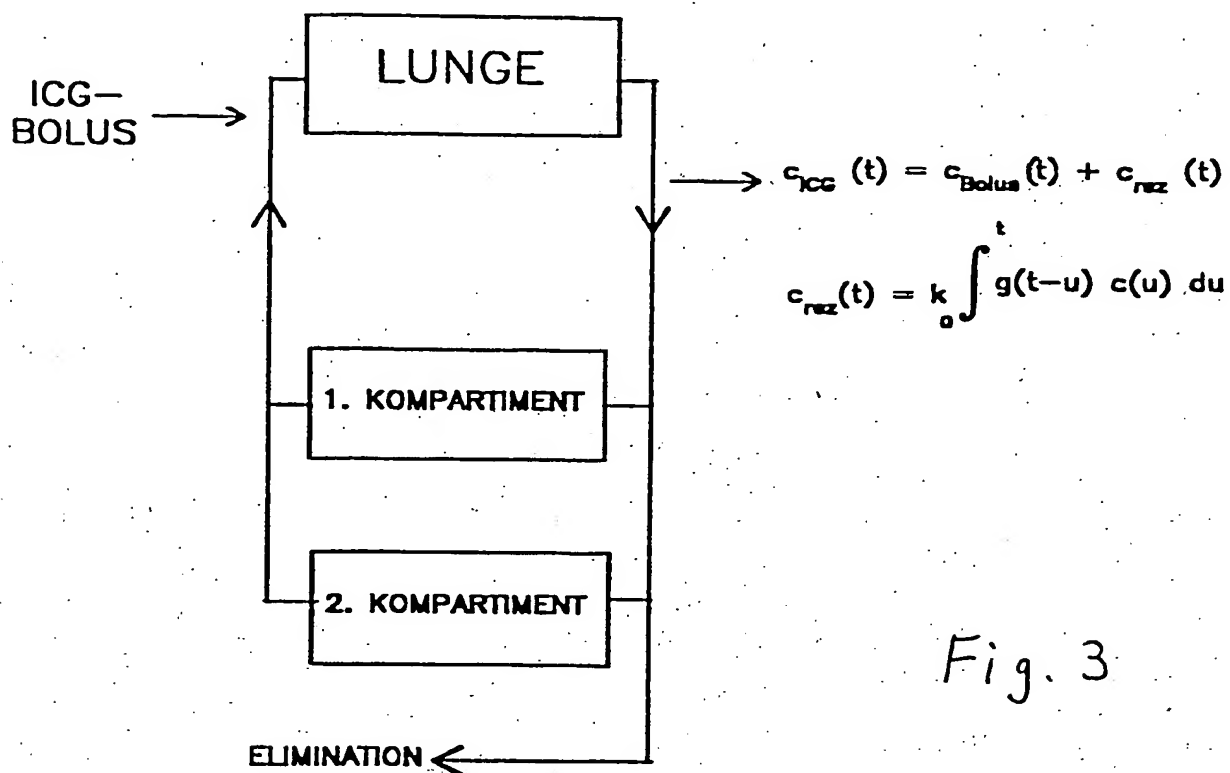


Fig. 3

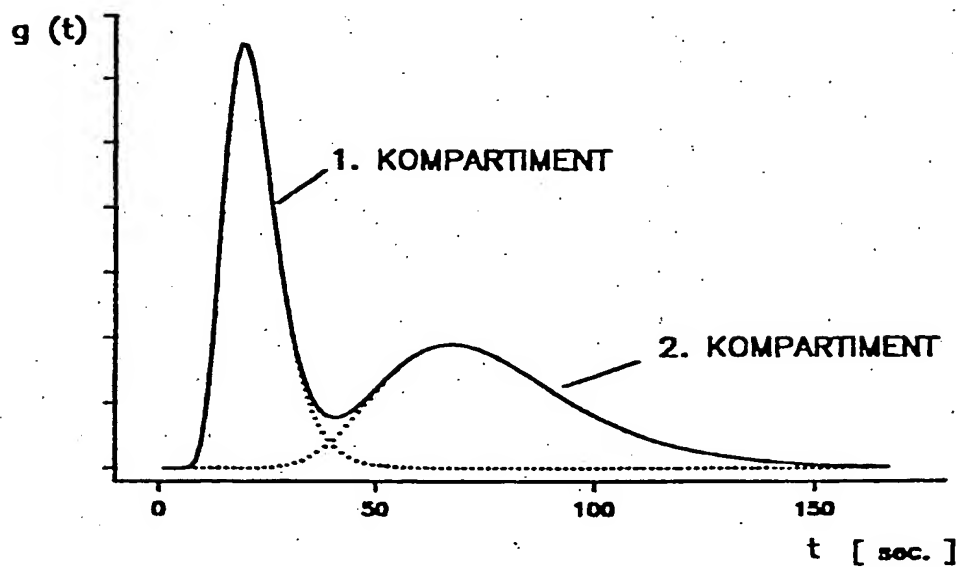


Fig. 4

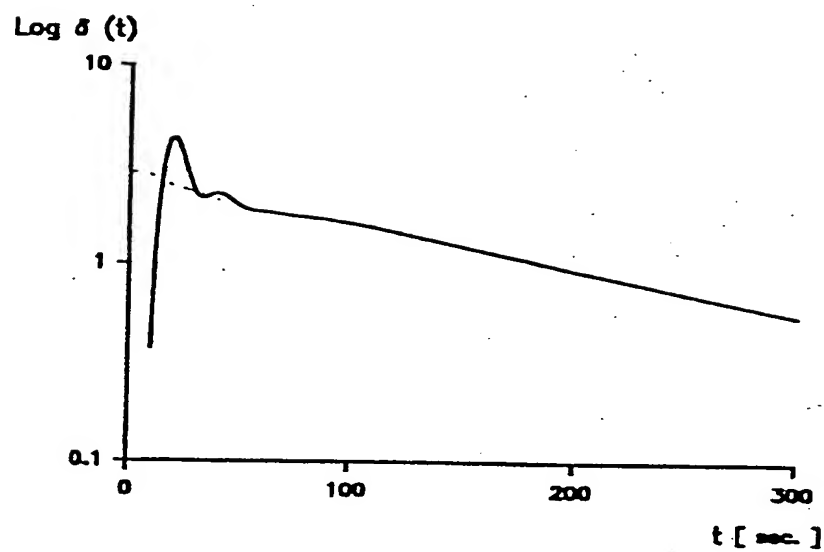


Fig. 5